

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 518 879

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 24481

(54) Médicament à base d'oestradiol pour le traitement de la pathologie ménopausique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 5) A 61 K 9/10, 31/565.

(22) Date de dépôt 30 décembre 1981.

(33) (22) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 1-7-1983.

(71) Déposant : BESINS Jean Louis Abel.

(72) Invention de : Jean Louis Abel Besins.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention concerne un médicament à base d'oestradiol pour le traitement de la pathologie ménopausique, que la ménopause soit naturelle ou artificielle après castration chirurgicale.

5 Ce médicament est caractérisé en ce que l'oestradiol se présente sous la forme de gel appliqué par voie percutanée.

La privation oestrogénique que représentent la ménopause naturelle ou artificielle d'une part, les insuffisances gonadotropes d'origine hypophysaire d'autre part, constitue une menace certaine 10 pour l'organisme du fait du retentissement engendré par cette privation au niveau des différents récepteurs intéressés par les oestrogènes. En effet, la carence oestrogénique est ressentie non seulement au niveau du système nerveux central où elle est responsable vraisemblablement de diverses manifestations neurovégétatives (bouffées de chaleur, etc...) mais encore au niveau de la matrice osseuse entraînant, 10 ans après son installation, une ostéoporose de castration source de douleurs vertébrales souvent invalidantes. En outre, on 15 s'est aperçu que les oestrogènes avaient vraisemblablement un rôle protecteur sur le système vasculaire de la femme puisqu'ils empêchent fèves de chaleur, etc...) mais encore au niveau de la matrice osseuse entraînant, 10 ans après son installation, une ostéoporose de castration source de douleurs vertébrales souvent invalidantes. En outre, on 15 s'est aperçu que les oestrogènes avaient vraisemblablement un rôle protecteur sur le système vasculaire de la femme puisqu'ils empêchent 20 dans une certaine mesure l'apparition de complications athéromateuses en particulier coronariennes qui sont plus fréquentes après la ménopause. Enfin, les oestrogènes ont une action trophique sur les muqueuses et la peau, puisqu'en leur absence, on voit apparaître non seulement des atrophies muqueuses particulièrement fréquentes au niveau du vagin, mais aussi des atrophies de la peau et des seins gê- 25 nantes sur le plan esthétique.

Il résulte de ces notions que la thérapeutique oestrogénique substitutive des femmes après la ménopause ne peut être ignorée. Toutefois, l'administration d'oestrogènes de synthèse par 30 voie orale n'est pas dénuée d'effets secondaires du fait des incidences hépatiques que peuvent entraîner un certain nombre de corps chimiques au niveau de l'hépatocyte. En particulier des manifestations de cholestase cliniques ou infra-cliniques ont pu être notées lors de la prise de telles médications.

Au contraire l'administration percutanée d'un gel 35 d'oestradiol suivant l'invention, tout en ayant une efficacité remarquable, permet l'administration d'oestrogène naturel sans avoir recours à la voie parentérale et par ailleurs la diminution spectaculaire des effets secondaires indésirables, hépatiques et utérins,

difficiles à éviter par les voies parentérales et orales.

Suivant l'invention l'oestradiol est appliqué sous la forme d'un gel hydroalcoolique contenant, en tant que principe actif, de l'oestradiol 17. Une composition avantageusement utilisée pour les médicaments est la suivante:

5	Oestradiol 17 ^β	0,06 g
	Carbopol 934	1 g
	Triéthanolamine	1,35 g
	Alcool éthylique 95°	50 ml
10	Eau purifiée q.s.p.	100 g

Le gel d'oestradiol est conditionné dans des tubes dont le contenu est appliqué, en une ou plusieurs fois par jour, sur la peau abdominale.

Le médicament suivant l'invention a été administré par voie percutanée à 53 patientes, pendant une durée d'un an à trois ans. Ces patientes se sont enduites elles-mêmes la peau abdominale, trois fois par semaine, d'une quantité de gel d'oestradiol correspondant pour chaque application à environ 3 ml d'oestradiol.

Le traitement était entrepris de façon continue dans les ménopausées anciennes et discontinue (20 jours par mois) dans les ménopausées par castration et les autres privations oestrogéniques en adjointant 10 jours par mois un lutéomimétique par voie orale, de façon à obtenir des hémorragies de privation régulières.

Les malades traitées se répartissaient de façon suivante :

25 - 28 patientes dont l'âge était généralement supérieur à 50 ans présentaient des symptômes en rapport avec une ménopause naturelle survenue vers l'âge de 48 à 52 ans environ.

30 - 22 patientes, par contre, présentaient des signes de ménopause artificielle résultant d'une castration associée ou non à une hystérectomie totale ou subtotale survenue à un âge généralement jeune, inférieur à 30 ans pour la plupart. Les malades ont été vues soit immédiatement après la castration et présentaient donc des signes de ménopause artificielle extrêmement intenses, soit à distance de cette castration.

35 - Dans deux cas, l'oestrogénothérapie percutanée a été entreprise dans le but de corriger une insuffisance oestrogénique en rapport avec une aménorrhée d'origine haute, soit

syndrome de De Morsier, soit hypogonadisme hypogonadotrophique.

- Enfin, dans un cas, il s'agissait d'un syndrome de Turner c'est-à-dire une aménorrhée primaire d'origine basse par 5 dysgénésie gonadique.

Vingt-six patientes avaient reçu des traitements antérieurs faits soit d'oestrogènes administrés sous forme retard et injectable et associés généralement à des progestatifs et à des androgènes, soit d'oestrogènes de synthèse administrés par voie 10 orale.

Les différents paramètres qui ont été observés pour juger de l'efficacité du traitement oestrogénique percutané ont été 15 les suivants :

Etude de l'effet du médicament sur les troubles neuro-végétatifs de la ménopause. Ces derniers peuvent se décomposer en 20 bouffées de chaleur, diurnes ou nocturnes, en sueurs, en acroparésies, troubles circulatoires et en céphalées.

Les troubles trophiques étudiés se décomposent en vaginites atrophiques, atrophies de la peau, atrophie mammaire et 25 pilosité.

On a également étudié l'effet sur les symptômes ostéo-articulaires qui ont généralement un point de départ vertébral et sont liées à une ostéoporose de privation oestrogénique.

Enfin, l'efficacité de l'oestrogénothérapie percutanée 25 a été jugée sur un certain nombre de manifestations cliniques diverses. Parmi celles-ci on peut noter une obésité apparue au cours de la ménopause et qui avait résisté à un traitement antérieur ou qui s'était perpétuée en l'absence de traitement, des troubles nerveux divers, l'hypertension artérielle et en outre la survenue éventuelle 30 d'hémorragies génitales en cours de traitement, d'origine utérine.

Enfin, un certain nombre de paramètres biologiques ont été appréciés afin de voir si l'oestrogénothérapie était vraiment active au niveau systémique :

Parmi ces paramètres, on a étudié l'action de l'oestrogénothérapie sur les taux de gonadotrophines urinaires totales (G.U.T) 35 qui sont normalement élevés dans les ménopausées artificielles ou naturelles, l'action des oestrogènes sur les frottis vaginaux hormo-

naux en notant l'apparition de signes d'imprégnation oestrogénique à ce niveau.

Enfin, on a étudié chez 12 malades l'action de l'oestrogénothérapie percutanée sur le taux plasmatique de protéine liant spécifiquement la testostérone (TeBG) selon la méthode de PRABHMAN et CREPY.

Les résultats obtenus sont indiqués ci-dessous :
I - TOLERANCE DU PRODUIT

a) Sur le plan général : on n'a constaté, au cours de 10 l'administration du gel d'oestradiol, quelle que soit la posologie utilisée et le temps pendant lequel le produit a été administré, aucun effet secondaire, en particulier, les malades n'ont manifesté aucune sensation nauséeuse qui aurait pu faire évoquer des manifestations hépatiques de type cholostatique.

15 15 - Sur le plan pondéral, on n'a noté aucune prise de poids en rapport avec la prise du médicament. Bien au contraire, des régimes hypocaloriques chez des obèses ont pu être efficaces.

- Aucune manifestation à type de varices, de gonflement des jambes, lourdeur, etc... n'a été enregistrée chez les 20 53 malades soumises au traitement par le gel d'oestradiol. Bien au contraire, cette thérapeutique a pu permettre dans certains cas l'obtention d'une amélioration de tels symptômes.

- Enfin, aucune manifestation virilisante locale ou générale n'a été rencontrée sous l'effet de l'oestrogénothérapie. 25 Bien au contraire, celle-ci a pu être régressive et peut même constituer vraisemblablement une thérapeutique de certaines hypertrichoses réduites à la face.

b) Sur le plan local : le gel d'oestradiol n'a été cause d'aucun effet d'intolérance locale sous forme de rougeur, de 30 modifications cutanées quelconques. Aucun phénomène congestif local n'a été enregistré. Enfin, aucun effet pigmentaire local au niveau des seins, en particulier des mamelons, n'a été enregistré comme cela a été observé au cours de certains traitements oestrogéniques percutanés utilisant en particulier du Diethylstilboestrol.

35 II - EFFECT SYSTEMIQUE

Cet effet n'a pu être apprécié qu'à partir d'un paramètre biochimique : le dosage de l'affinité de liaison testostérone-protéine spécifique de liaison plasmatique. En effet, cet index

imaginé aux Etats-Unis par PEARLMAN et CREPY constitue une façon extrêmement précise d'apprécier l'activité biologique des oestrogènes circulants. En effet, on sait que parmi les protéines synthétisées soit par le foie, soit par d'autres territoires, la β -globuline 5 TeBG qui lie spécifiquement les stéroïdes sexuels (oestradiol et testostérone) est particulièrement sensible à l'action des oestrogènes et voit sa synthèse augmenter sous l'action de ceux-ci. Il apparaît qu'au cours de la grossesse, le taux de liaison testostérone-TeBG augmente considérablement alors qu'au contraire, après castration, il diminue. Ainsi, les taux notés au cours de la ménopause sont 10 généralement inférieures à ceux observés chez la femme en période d'activité génitale; ils se rapprochent des chiffres que l'on observe chez un homme normal. Dans cette étude, les taux avant traitement des femmes ménopausées au-delà de 50 ans étaient en effet en moyenne autour de 0,70, chiffre qui avoisine le chiffre moyen des hommes normaux. Après traitement par le gel d'oestradiol, les valeurs observées 15 furent en moyenne de 1,28.

- Parmi les effets systémiques, on pourrait aussi considérer les modifications éventuellement observées du taux des gonadotrophines urinaires totales (GUT) sous l'effet des oestrogènes. 20 On sait en effet que les oestrogènes administrés à fortes doses ont un effet de rétro-action négatif sur les gonadotrophines FSH et LH qui se traduit par une baisse des GUT lorsque celles-ci sont élevées comme c'est le cas après la ménopause naturelle ou artificielle. Il est curieux de constater que l'administration de gel d'oestradiol 25 dans les conditions de posologie et d'administration que l'on a observées, n'a modifié en aucun cas le taux de ces gonadotrophines urinaires totales qui ont été étudiées dans 43 cas sur les 53 observations recueillies. Ces GUT étaient supérieures à 50 unités-souris dans tous les cas observés, sauf dans les trois cas d'aménorrhée d'origine 30 hypothalamo-hypophysaire. Après traitement, les valeurs sont demeurées élevées lorsqu'elles l'étaient déjà avant le traitement. En d'autres termes, l'oestrogénothérapie percutanée n'a modifié en aucun cas le taux élevé des GUT. Il faut en déduire que la concentration oestrogénique que l'on obtient grâce à ce traitement n'est pas suffisante pour abaisser le taux des gonadotrophines urinaires totales. 35 C'est une façon supplémentaire de prouver qu'en dépit des effets cli-

niques et même biologiques observés, le taux des oestrogènes circulants n'est pas suffisant pour entraîner une sidération de la libération des gonadotrophines telle qu'on l'observe avec la prise d'oestrogènes à doses importantes, en particulier au cours de l'administration de stéroïdes oestroprogestatifs à visée anti-conceptionnelle.

5 III - EFFET LOCAL

Il s'agit là de l'effet sur l'endomètre qui a été apprécié à la fois sur le plan clinique et sur le plan biologique.

10 a) Appréciation clinique : Sous l'effet du gel d'oestradiol administré par voie percutanée pendant une durée qui variait selon les femmes de un à trois ans, on a observé 26 % d'hémorragies génitales involontaires c'est-à-dire chez les femmes ménopausées au-delà de 50 ans et qui n'avaient plus de règles depuis au moins 6 mois. Dans tous les cas ces hémorragies génitales ont été de faible importance, n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement et n'ont entraîné en aucun cas du fait de leur abondance, une perte de confiance dans le traitement de la part des patientes. De telles manifestations ont été généralement observées pendant la première année de traitement et n'ont pratiquement plus été remarquées par la suite du fait d'une 20 part que la tolérance semble meilleure du point de vue endométrial dès que l'on prolonge le traitement au-delà d'un an, et que d'autre part, au-delà de ce délai, les doses d'oestrogènes utilisées sont généralement minimales.

25 b) Appréciation par frottis vaginaux : L'étude des frottis vaginaux hormonaux a été effectuée chez 51 patientes sur les 53 étudiées. Il s'agissait donc là d'une étude systématique faite avant et après traitement par le gel d'oestradiol. Dans tous les cas observés, les frottis vaginaux avant traitement étaient atrophiques et on a exigé ce critère dans le choix des patientes étudiées de 30 façon à mieux juger de l'efficacité de l'oestrogénothérapie percutanée sur les différents paramètres étudiés et en particulier sur ce paramètre cytologique dont la valeur est certaine. Chez toutes les femmes traitées, c'est-à-dire dans 100 % des cas, on a observé au bout de 6 à 8 mois de traitement, une modification des frottis vaginaux 35 qui sont devenus de stimulation oestrogénique moyenne ou normale témoignant donc d'une imprégnation oestrogénique tout à fait satisfaisante au niveau de ce récepteur oestrogénique qu'est le vagin. Cette efficacité sur la cytologie vaginale s'est assortie dans tous les

cas d'une amélioration clinique très notable de l'atrophie vaginale éventuellement notée par un certain nombre de patientes.

Les effets thérapeutiques du gel d'oestradiol administré dans les conditions précitées ont été les suivants :

5 a) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les troubles neuro-végétatifs :
Sous cette rubrique, on a distingué les bouffées de chaleur, les sueurs, les acroparesthésies, les troubles circulatoires et les céphalées.

10 - Il est bien évident que les deux premiers symptômes : bouffées de chaleur et sueurs étaient particulièrement importants, chez les femmes ayant une ménopause précoce, en particulier une ménopause artificielle après castration. Il semble en effet que dans l'appréciation de l'effet d'une thérapeutique sur les bouffées de chaleur, de nombreux facteurs subjectifs peuvent intervenir et dans les bouffées de chaleur de la ménopause naturelle après 50 ans, la privation oestrogénique n'est pas toujours en cause, ainsi que le prouvent des études faites avec de simples placébos par différents expérimentateurs. Par contre, les bouffées de chaleur qui surviennent

15 chez la femme entre 20 et 30 ans, dans les quelques semaines qui suivent une castration chirurgicale, ont une valeur clinique beaucoup plus indiscutable. Aussi dans cette expérimentation, on a particulièrement étudié les cas de ménopause artificielle puisqu'on a pu recueillir 22 observations de castration. Dans ces 22 cas, comme dans

20 les 28 cas de ménopause naturelle, les bouffées de chaleur qui étaient très importantes ont cessé dans 89 % des cas au bout de 3 semaines environ d'administration de traitement pour ne jamais réapparaître par la suite, ce qui constitue une preuve formelle de l'action de l'oestrogénothérapie sur ce type de symptôme neuro-végétatif, puis-

25 30 qu'avec d'autres médications non hormonales, et en particulier non-oestrogéniques, l'amélioration des bouffées de chaleur n'est observée que dans une proportion de 50 à 60 % des cas au maximum et on sait que là intervient dans au moins 30 % des cas, un effet placebo.

35 L'efficacité de l'oestrogénothérapie sur les sueurs a été parallèle à celle des bouffées de chaleur, puisqu'on a traité 41 malades présentant ce symptôme et que là encore, nous avons obtenu 86 % de succès.

- En ce qui concerne les acroparesthésies si fréquentes chez les femmes ménopausées et en particulier au cours des ménopausées précoces, dans les mois où les années qui suivent la privation oestrogénique, on a observé 34 améliorations chez 40 patientes traitées, soit 85 % de succès. Là encore, incontestablement le gel d'oestradiol a été efficace vraisemblablement par une action systémique dont la nature est difficile à préciser.

- En ce qui concerne les troubles circulatoires, ceux-ci ont été observés chez 31 patientes sur les 53 traitées et ils étaient de nature variable. Il est difficile d'apprécier avec certitude l'efficacité de l'oestrogénothérapie car la plupart des femmes présentant ces symptômes avaient soit des lésions organiques au niveau de leur système veineux en particulier de grosses varices, et d'autre part, la prise de toniques vasculaires était souvent associée à celle d'oestradiol percutané. Dans ces conditions, il est difficile de dire si le gel d'oestradiol a été efficace par lui-même ou si ce n'est pas plutôt le fait de la thérapeutique tonique vasculaire associée. Quoiqu'il en soit, on retiendra que 83 % d'améliorations ont été observées, ce qui n'est pas négligeable.

20 - En ce qui concerne les céphalées, on a observé ce symptôme chez 21 malades. Chez les malades traitées par l'oestrogénothérapie percutanée selon les modalités précédemment décrites, on a enregistré une amélioration chez 15 malades soit dans 71 % des cas, et ceci sans qu'il soit obligé d'associer à la médication oestrogénique d'autres agents pharmacologiques agissant spécifiquement sur les céphalées.

b) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les douleurs ostéo-articulaires post-ménopausiques :

30 Comme on l'a déjà indiqué précédemment, les douleurs ostéo-articulaires post-ménopausiques pouvant relever d'une ostéoporose ne sont généralement notées qu'au-delà de 5 à 6 ans de la date de la privation oestrogénique proprement dite. Pour être sûr d'autre part que de telles manifestations soient liées à une ostéoporose, il faudrait disposer de bilans biologiques précis voire même de biopsies osseuses. Cette étude n'a pu être pratiquée dans les cas considérés. Aussi, s'est-on contenté d'une appréciation subjective des symptômes que présentaient les malades et dans certains cas, avant tout traitement, de la constatation de manifestations ostéoporotiques au niveau

vertébral. Seize malades répondaient à cette définition et on a obtenu au bout d'un an seulement de traitement chez 13 malades, sinon une cessation totale des symptômes douloureux, du moins une amélioration indiscutable. En d'autres termes, le pourcentage de succès obtenus grâce au traitement peut être considéré comme avoisinant 80 % des cas traités.

5 c) Action de l'oestrogénotherapie percutanée sur les troubles trophiques post-ménopausiques :

10 - Atrophie vaginale : 46 patientes sur les 53 traitées présentaient des symptômes d'atrophie vaginale clinique caractérisés essentiellement par une dyspareunie découverte par l'interrogatoire, dyspareunie profonde le plus souvent. Dans tous les cas d'autre part, l'examen au speculum objectivait une sécheresse du vagin avec une difficulté en particulier dans les ménopausées anciennes à introduire celui-ci. Enfin, dans un certain nombre de cas, l'atrophie vaginale était source de surinfection caractérisée par des leucorrhées avec polynucléaires altérés et gérbes banaux. Comme nous l'avons vu plus haut, dans tous les cas, ces atrophies vaginales cliniques étaient associées sur le plan biologique à une atrophie cytologique. L'amélioration obtenue sous l'effet de l'oestrogénotherapie percutanée est spectaculaire sur ce symptôme puisque dans tous les cas traités et environ au bout de 3 mois de traitement, les symptômes d'atrophie vaginale ont disparu dans 98 % des cas traités. Cette amélioration s'est caractérisée sur le plan clinique par l'apparition 15 d'un vagin humide, de frottis vaginaux montrant une stimulation oestrogénique normale ou modérée et par la disparition dans les cas où elle existait d'une dyspareunie ou d'une leucorrhée purulente qui bien entendu avait souvent aussi nécessité l'adjonction d'une médication locale (ovules à base d'antibiotiques, savon liquide acide).

20 - Sécheresse de la peau. Chez 45 malades, on a noté une sécheresse de la peau, en particulier chez les patientes chez lesquelles la ménopause était relativement ancienne et remontait environ à un ou deux ans et pour lesquelles aucune thérapeutique préalable n'avait été administrée. Cette sécheresse de la peau était souvent notée par la malade elle-même et constituait un préjudice 25 esthétique à retentissement psychologique certain. Là encore, chez 89 % des malades traitées ce symptôme a disparu, les malades ont pu noter au bout de 6 mois environ de traitement, une diminution sinon

une disparition de la sécheresse de la peau dont la trophicité redevenait peu à peu normale, c'est-à-dire avait tous les caractères notés avant l'apparition de la ménopause naturelle ou artificielle.

- Atrophie mammaire. On sait que la tro-

5 phicité de la glande mammaire est sous étroite dépendance oestrogénique puisque les oestrogènes provoquent non seulement la prolifération du système galactophorique propre à la glande mammaire proprement dite, mais aussi provoquent une prolifération des éléments conjonctifs et adipeux qui concourent à la formation du tissu palléal inter-lobulaire. Il est donc normal qu'après la ménopause, dès que cesse l'imprégnation oestrogénique systémique, puisse se manifester au niveau du sein une atrophie mammaire dont est responsable en grande partie la disparition progressive du tissu palléal de soutien. Ce symptôme a été noté chez 25 malades sur les 53 que l'on a traités.

10 15 Sous l'effet de l'oestrogénothérapie percutanée comme dans les cas précédents, on a pu noter une nette amélioration de la trophicité mammaire chez 24 patientes c'est-à-dire dans 96 % des cas traités. Il s'agit donc là d'une amélioration très notable.

- Hyperpilosité : Ce n'est que dans deux

20 cas de ménopause que l'on a noté une hyperpilosité qui était généralement en fait en relation avec un traitement à base d'androgènes pratiqué au début de la ménopause dans le but de faire régresser les troubles neuro-végétatifs présentés par les patientes. Sous l'effet de l'oestrogénothérapie percutanée, sinon une sédation totale de cette hyper-

25 pilosité du moins son amélioration au bout d'un an, a pu être notée avec disparition du poil dru qui a fait place progressivement à un poil soyeux sous forme de vellus. Cet effet de l'oestrogénothérapie percutanée sur le système pileux est d'ailleurs bien connu et pourrait être mis à profit dans d'autres cas d'hyperpilosité indépendamment de la ménopause. Toutefois, il faut savoir qu'on ne peut envisager une thérapeutique oestrogénique percutanée en dehors de la ménopause sans supplémentation lutéomimétique sous peine de voir apparaître des saignements intercurrents en rapport avec une hyperplasie de l'endomètre.

30 35 d) Action de l'oestrogénothérapie percutanée sur les aménorrhées des femmes jeunes en rapport avec une privation oestrogénique.

Si comme on l'a vu plus haut des saignements inter-

currents ont pu être notés chez des femmes au-delà de 50 ans, soumises à une oestrogénothérapie percutanée de façon intermittente, on a mis au contraire à profit l'effet éventuellement hyperplasique sur l'endomètre des oestrogènes administrés par la peau chez les femmes 5 jeunes présentant un utérus en place et chez lesquelles on désirait obtenir des saignements utérins réguliers. Ce fut le cas chez 5 malades dont l'âge s'échelonnait entre 25 et 30 ans dont 4 présentaient une aménorrhée soit en rapport avec un hypogonadisme hypogonadotrophique, soit en rapport avec une dysgénésie gonadique. Dans ces cas, 10 compte tenu de l'âge jeune des patientes, il a semblé utile d'obtenir des cycles réguliers avec des règles survenant tous les 28 jours. Pour ce faire, on a administré en plus de l'oestradiol percutané selon les modalités précédemment décrites, 10 jours par mois, 10mg par jour de rétroprogesterone sous forme de Duphaston. Avec un tel 15 traitement, on a pu obtenir assez régulièrement des règles tous les 28 - 32 jours environ. En dehors de ces saignements, aucune hémorragie intercurrente n'a été notée chez les malades ainsi traitées.

Ainsi il apparaît que l'administration d'oestradiol par voie percutanée constitue un mode d'administration hormonale 20 efficace au niveau des différents territoires intéressés par les oestrogènes. Du fait de la faible quantité d'oestrogènes ainsi mis en circulation, on n'a pas eu l'occasion d'observer chez les malades traitées, d'incidents secondaires en particulier hépatiques. Cette forme d'oestrogénothérapie est parfaitement acceptée par les patientes, facile d'administration et réagissant sur tous les symptômes propres à la privation oestrogénique.

Le médicament s'est montré efficace dans plus de 80% des cas de bouffées de chaleur, de sueurs, de troubles trophiques cutané-muqueux post-ménopausiques, en particulier sous forme de 30 vaginite atrophique. De même, il s'est révélé efficace dans près de 85% des cas où il existait des acroparesthésies. Dans ces cas, l'amélioration clinique a été ressentie au bout de trois semaines, un mois environ.

Chez les femmes présentant des douleurs ostéo-articulaires en rapport vraisemblablement avec une ostéoporose de privation oestrogénique une amélioration clinique a été enregistrée dans 35 près de 80 % des cas traités au bout d'un an de traitement environ.

Le traitement par le gel d'oestradiol a été entrepris pendant une durée d'un à trois ans pour juger de l'efficacité à long terme de ce médicament. Des paramètres biologiques ont été étudiés qui ont permis d'authentifier de façon objective le caractère systémique de l'imprégnation oestrogénique engendrée par l'administration de gel d'oestradiol. Ces paramètres ont consisté essentiellement en l'étude de la transformation des frottis vaginaux atrophiques en frottis de stimulation oestrogénique normale ou moyenne, et l'étude de l'augmentation sous l'effet de l'estrogénothérapie percutanée de la 5 concentration en protéine spécifique portante dans le plasma de la testostérone - indice de PEARLMAN et CREPY.-

10

Au total, l'oestrogénothérapie substitutive, telle que la réalise l'administration percutanée de gel d'oestradiol est d'une efficacité remarquable. Elle réalise incontestablement une thérapeutique de la pathologie de la ménopause particulièrement originale : 15 la voie percutanée permet pour la première fois :

- l'administration de l'estrogène naturel, l'oestradiol, sans avoir à recourir à la voie parentérale,
- la diminution spectaculaire des effets secondaires indésirables, 20 hépatiques et utérins, difficiles à éviter par les voies parentérale et orale.

REVENDICATIONS

1. Médicament à base d'oestradiol pour le traitement de la pathologie ménopausique, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de gel appliqué par voie percutanée.

5 2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par un gel hydroalcoolique.

3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il a la composition suivante :

Oestradiol 17 ^β	0,06 g
Carbopol 934	1 g
Triéthanolamine	1,35 g
Alcool éthylique 95°	50 ml
Eau purifiée q.s.p.	100 g